

ROYAUME DE BELGIQUE



SERVICE DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
BREVET DE PERFECTIONNEMENT
N° 563610

demande déposée le 30 décembre 1957 à 10 h. 45' ;
brevet octroyé le 30 juin 1958.

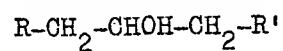
H. MORREN, résidant à BRUXELLES.
(Mandataire : A. D'HOOGHE).

DERIVES DU 2-PROPANOL.

(faisant l'objet du brevet principal n° 561.875 du 24 octobre 1957).

BEST AVAILABLE COPY

Le brevet d'invention 561.875 se rapporte à l'obtention de substances de formule générale

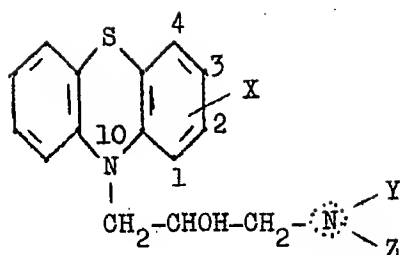


dans laquelle

R représente un radical 10-phénothiazinique substitué ou non, et

R' un reste d'amine aliphatique ou hétérocyclique.

Il se rapporte plus particulièrement à des dérivés de structure générale



dans laquelle

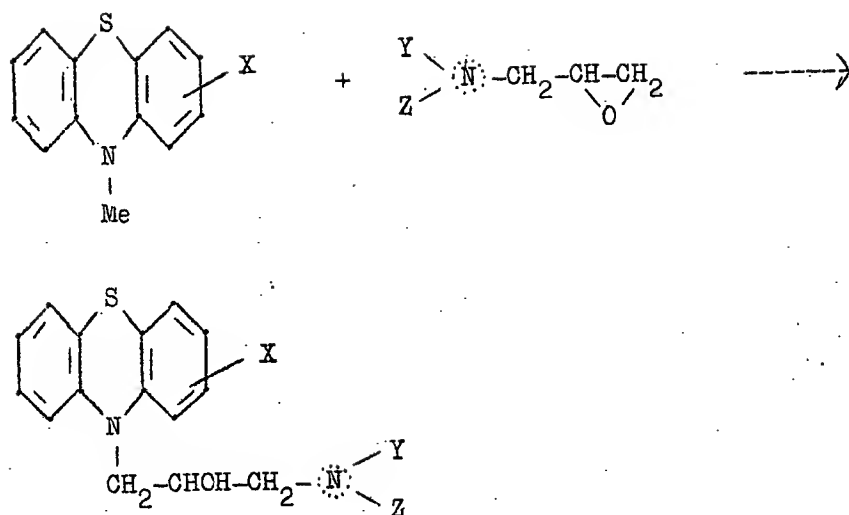
- X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou encore un radical méthoxylé, de préférence en position 2,
- Y représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur,
- Z représente un radical alcoyle inférieur, et
- N un atome d'azote pouvant faire partie d'un noyau hétérocyclique azoté substitué ou non et choisi parmi les noyaux pyrrolidyle, pipérazinyle, morpholinyle, etc..

Le présent brevet de perfectionnement se rapporte à de nouveaux dérivés du 2-propanol répondant aux formules générales précitées. Ces substances peuvent se préparer selon le procédé du brevet 561.875, c'est-à-dire en faisant réagir une épihalogéne hydrine avec un dérivé métallique d'une phénothiazine substituée ou non, et en faisant réagir le 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane, aussi appelé oxyde de 3-(10-phénothiazinyl)-propylène, ainsi obtenu avec une amine aliphatique ou hétérocyclique.

On a constaté que le 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane, utilisé comme produit de départ, peut également se préparer en faisant réagir un 1,3-dihalogénopropanol-2 avec un dérivé métallique d'une phénothiazine substituée ou non, en présence d'un amidure métallique.

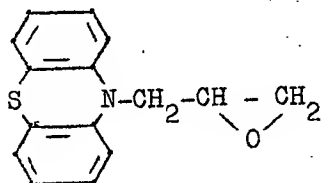
Une variante du procédé décrit dans le brevet 561.875 consiste à faire réagir un dérivé métallique d'une phénothiazine substituée ou non, avec un oxyde de propylène substitué en position 3 par une amine aliphatique ou hétérocyclique autre que la phénothiazine, selon la réaction

- 3 -



X, Y, Z et N ayant la même signification que plus haut et Me représentant un atome d'un métal.

Exemple 1. Préparation du 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane.

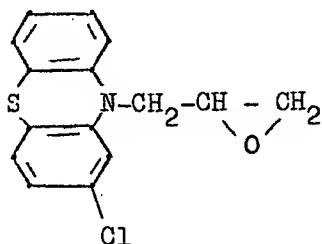


A une suspension de 2 moles d'amidure de sodium dans 1 litre d'ammoniac liquide, on ajoute 1 mole de phénothiazine. On chasse l'ammoniac et on le remplace progressivement par 1 litre de toluène sec. Lorsque l'ammoniac est presque totalement évaporé, le sel sodique de la phénothiazine précipite sous forme d'un solide jaune. Le milieu réactionnel est chauffé lentement jusqu'à 110°C de manière à éliminer l'ammoniac au maximum. On refroidit la masse et on y ajoute, rapidement et en maintenant la température en dessous de 20°C, 1 mole de 1-3-dichloropropanol-2. On agite la masse pendant 6 heures à la température ambiante.

En opérant dans une atmosphère d'azote, on introduit 150 cm³ d'une solution de soude caustique à 40%. Après 2 heures d'agitation, on introduit encore 300 cm³ d'eau et on décante. On lave 2 fois la phase toluénique à l'eau, puis on la sèche.

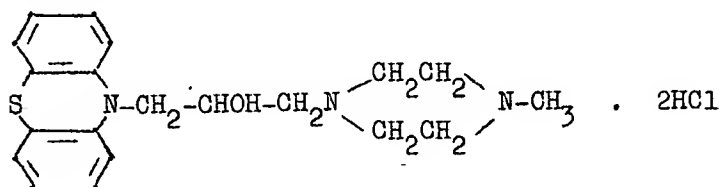
Après évaporation d'environ 800 cm³ de solvant, on refroidit la solution restante dans une glacière. On filtre et on sépare ainsi 68 g de phénothiazine. Le filtrat est évaporé et distillé sous vide poussé. On recueille 110 g d'un produit huileux distillant à 182-183°C/0,005 mm Hg et contenant une petite quantité de phénothiazine. Pour éliminer celle-ci, on dissout l'huile dans 110 cm³ de toluène sec et on abandonne cette solution pendant 12 heures dans une glacière. Par filtration de la solution, on recueille encore 7 g de phénothiazine. Le filtrat est évaporé et on obtient 102 g de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane distillant entre 195-200°C/0,1 mm Hg, avec un rendement de 67,5% calculé en tenant compte de la quantité de phénothiazine récupérée.

Exemple 2. Préparation du 1,2-époxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propane.



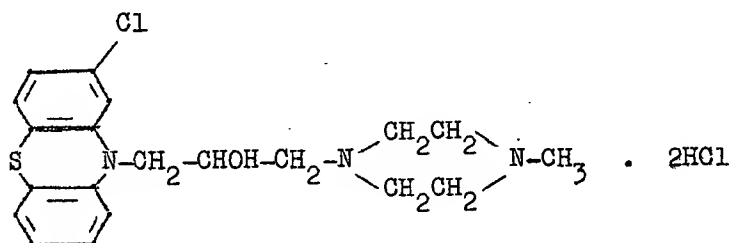
En opérant selon la méthode décrite dans l'exemple 1, mais en utilisant la 2-chlorophénothiazine comme produit de départ, on obtient le 1,2-époxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propane qui distille entre 204-207°C/0,007 mm Hg.

Exemple 3. Préparation du dichlorhydrate de 1-méthyl-4-(2-hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl)-pipérazine.



On dissout 0,07 mole de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane et 0,07 mole de 1-méthylpipérazine dans 60 cm³ de toluène sec. On chauffe la solution à reflux pendant 7 à 8 heures. Après refroidissement, on extrait le mélange réactionnel par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N. La couche aqueuse est ensuite alcalinisée par une solution de soude caustique puis extraite au benzène. La solution benzénique est séchée, puis évaporée sous vide. Le résidu est dissous dans 200 cm³ d'éther sec et la solution est filtrée sur noir animal. On y ajoute un léger excès d'acide chlorhydrique en solution étherée. On obtient un précipité blanc qui est recristallisable dans l'alcool absolu. Après recristallisation, on obtient finalement 25 g de dichlorhydrate de 1-méthyl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine de point de fusion: 225°C.

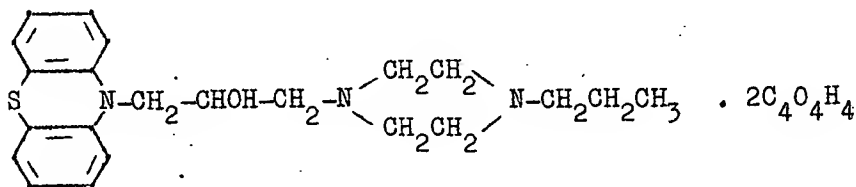
Exemple 4. Préparation du dichlorhydrate de 1-méthyl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine.



En opérant selon la méthode décrite dans l'exemple 3, à partir de 1,2-époxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propane et de 1-méthylpipérazine, on obtient la 1-méthyl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine.

Le dichlorhydrate est préparé en milieu alcoolique. Point de fusion: 247°C.

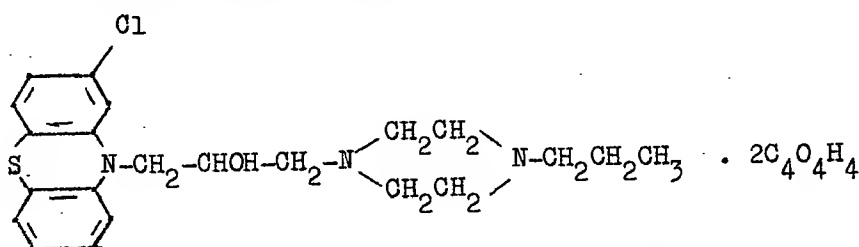
Exemple 5. Préparation du dimaléate de 1-propyl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine.



Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 3 en faisant réagir, en solution toluénique, des quantités équimoléculaires de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane et de 1-propylpipérazine.

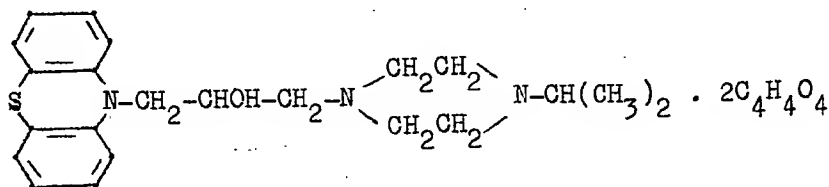
Le dimaléate est préparé en versant une solution alcoolique de la base (0,1 mole dans 250 cm³ d'alcool chaud) dans une solution alcoolique chaude d'acide maléique (0,2 mole dans 400 cm³ d'alcool). Le dimaléate cristallise par refroidissement. Point de fusion: 152°C.

Exemple 6. Préparation du dimaléate de 1-propyl-4-/2-hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl-/pipérazine.



Ce produit est préparé selon la méthode de l'exemple 3 en faisant réagir, en solution toluénique, des quantités équimoléculaires de 1-propylpipérazine et de 1,2-époxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propane. Le dimaléate est obtenu en milieu alcoolique. Point de fusion du dimaléate: 163°C.

Exemple 7. Préparation du dimaléate de 1-isopropyl-4-/2-hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-/pipérazine.



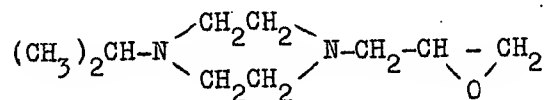
Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 3, en faisant réagir, en solution toluénique, des quantités équimoléculaires de 1-isopropylpipérazine et de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane. Point de fusion du dimaléate: 153°C.

Ce produit peut également être préparé en opérant de la manière suivante:

A une suspension de 0,1 mole d'amidure de sodium dans 100 cm³ d'ammoniac liquide, on ajoute 0,1 mole de phénothiazine et 200 cm³ de toluène sec. On chasse l'ammoniac en élevant progressivement la température. On distille 20 cm³ de toluène pour éliminer l'ammoniac au maximum. On refroidit vers 70-80°C et on ajoute 0,1 mole de 1,2-époxy-3-[N-(N'-isopropyl)-pipérazinyl]-propane. On maintient la température à 80°C pendant 1 heure. Après refroidissement, on ajoute lentement 100 cm³ d'eau. On décante la solution toluénique qu'on lave encore une fois à l'eau. On la sèche ensuite sur du sulfate de sodium.

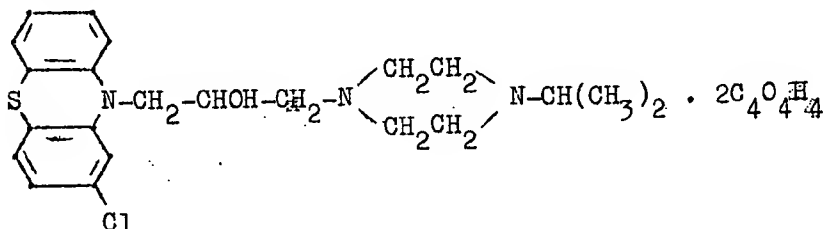
On évapore le solvant. On dissout le résidu dans l'alcool et on prépare le dimaléate selon la méthode décrite dans l'exemple 5.

Le 1,2-époxy-3-[N-(N'-isopropyl)-pipérazinyl]-propane de formule



utilisé dans cette préparation, s'obtient en faisant réagir des quantités équimoléculaires de 1-isopropylpipérazine et d'épichlorhydrine en milieu benzénique. Après un traitement prolongé avec une solution concentrée de soude caustique, on évapore le solvant et on distille. Point d'ébullition: 66-68°C/0,01 mm Hg.

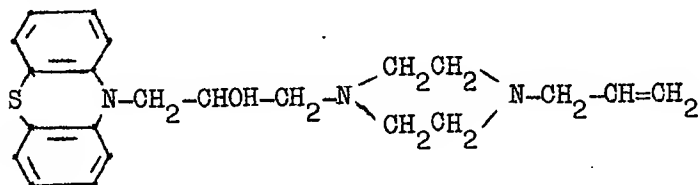
Exemple 8. Préparation du dimaléate de 1-isopropyl-4-[2-hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl]-pipérazine.



Ce produit est préparé selon les méthodes décrites dans les exemples précédents, à partir du 1,2-époxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propane et de la 1-isopropylpipérazine, ou encore à partir du dérivé sodé de la 2-chlorophénothiazine et du 1,2-époxy-3- \overline{N} -(N'-isopropyl)-pipérazinyl-7-propane.

Le dimaléate est préparé en milieu alcoolique. Point du fusion: 167°C.

Exemple 9. Préparation de la 1-allyl-4- $\overline{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine.



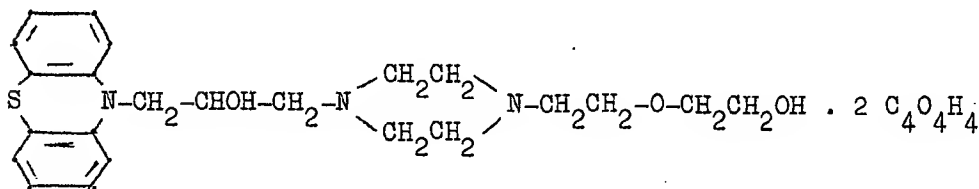
Ce produit est préparé selon les méthodes décrites dans les exemples précédents, à partir de la 1-allylpipérazine et du 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane en milieu toluénique, ou à partir du dérivé sodé de la phénothiazine et du 1,2-époxy-3- \overline{N} -(N'-allyl)-pipérazinyl-7-propane en milieu toluénique.

La 1-allyl-4- $\overline{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine, recristallisée dans l'isopropanol, a un point de fusion de 145°C.

Le 1,2-époxy-3- \overline{N} -(N'-allyl)-pipérazinyl-7-propane, utilisé dans la seconde méthode, est préparé en faisant réagir, en milieu benzénique, la 1-allylpipérazine avec une quantité équimoléculaire d'épichlorhydrine. Après traitement par la soude caustique, le produit de réaction est distillé. Point d'ébullition: 121-123°C/12 mm.Hg.

Quant à la 1-allylpipérazine, elle est obtenue par action du bromure d'allyle sur un excès de pipérazine anhydre. Point d'ébullition: 175-176°C/760 mm Hg.

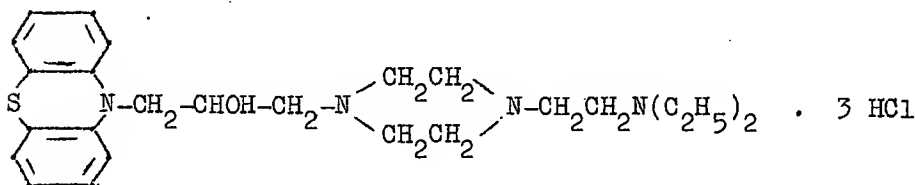
Exemple 10. Préparation du dimaléate de 1- $\sqrt{2}$ -(2-hydroxyéthoxy)-éthyl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine.



Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 3, en faisant réagir, en solution toluénique, des quantités équimoléculaires de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane et de 1- $\sqrt{2}$ -(2-hydroxyéthoxy)-éthyl-7-pipérazine.

Le dimaléate préparé dans l'acétate d'éthyle et recristallisé dans l'éthanol, est obtenu avec un rendement de 70%. Point de fusion du dimaléate: 146°C.

Exemple 11. Préparation du trichlorhydrate de 1-(2-diéthylaminoéthyl)-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine.

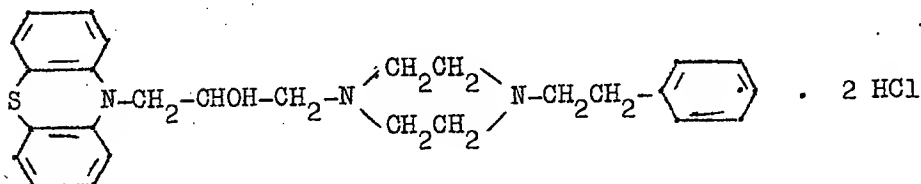


Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 3 en faisant réagir, en solution toluénique, des quantités équimoléculaires de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane et de 1-(2-diéthylaminoéthyl)-pipérazine.

Le trichlorhydrate est préparé par dissolution de la base dans l'alcool absolu et addition d'acide chlorhydrique en solution alcoolique. Il est recristallisable dans l'alcool. Point de fusion: 245°C.

La 1-(2-diéthylaminoéthyl)-pipérazine utilisée pour cette préparation a été préparée par action du 1-chloro-2-diéthylaminoéthane sur un excès de pipérazine anhydre. Point d'ébullition: 82-83°C/1,5 mm Hg.

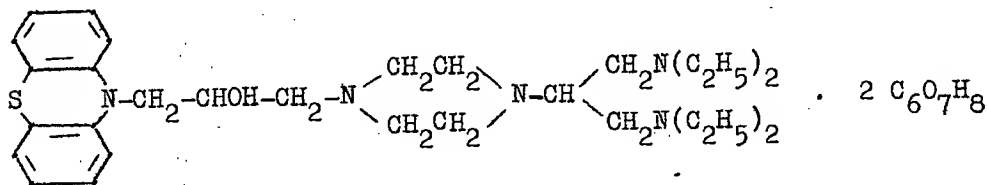
Exemple 12. Préparation du dichlorhydrate de la 1-(2-phényléthyl)-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-pipérazine.



Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 3, à partir de quantités équimoléculaires de 1-(2-phényléthyl)-pipérazine et du 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane, en milieu toluénique. Le dichlorhydrate cristallise dans l'alcool éthylique. Point de fusion: 230°C.

La 1-phényléthyl-pipérazine, utilisée dans cette préparation, est obtenue par action du chlorure de phényléthyle sur un excès de pipérazine anhydre. Point d'ébullition: 156-158°C/10 mm Hg.

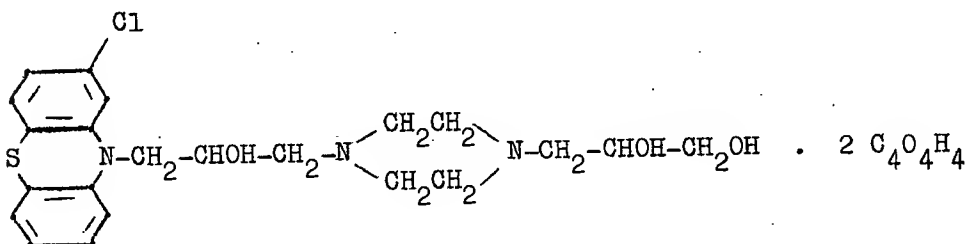
Exemple 13. Préparation du dicitrate de 1-(1,3-bis-diéthylamino-isopropyl)-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-pipérazine.



Ce produit est obtenu selon la méthode décrite dans l'exemple 3 en faisant réagir, en solution toluénique, des quantités équimoléculaires de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane et de 1-(1,3-bis-diéthylamino-isopropyl)-pipérazine. Pour préparer le citrate, on dissout 31 g de base dans 300 cm³ d'alcool absolu. On y ajoute une solution de 23 g d'acide citrique dans 500 cm³ d'alcool absolu. La masse pâteuse qui se forme est dissoute à chaud. La solution alcoolique tiède est ajoutée à 2.500 cm³ d'éther anhydre, avec forte agitation. Le citrate ainsi formé a un point de fusion de 92-93°C.

La 1-(1,3-bis-diéthylamino-isopropyl)-pipérazine, utilisée dans la préparation, a été obtenue par action du 1,3-bis-diéthylamino-2-chloro-propane sur un excès de pipérazine anhydre. Point d'ébullition: 163-165°C/12 mm Hg.

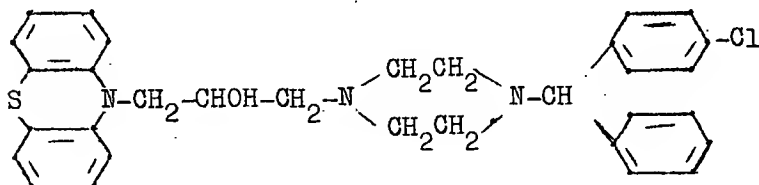
Exemple 14. Préparation du dimaléate de 1-(2-3, dihydroxypropyl)-4-/2-hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl/-pipérazine.



Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 3, à partir de quantités équimoléculaires de 1,2-époxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propane et de 1-(2,3-dihydroxypropyl)-pipérazine, en milieu toluénique.

Le produit de réaction est insoluble à froid dans le toluène. On décante le solvant et dissout le résidu dans le butanol normal. On lave la solution obtenue à l'eau puis chasse le butanol sous vide. La base obtenue est dissoute dans l'éthanol et transformée en dimaléate. Point de fusion: 136°C.

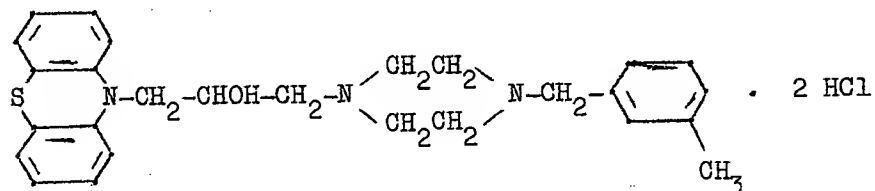
Exemple 15. Préparation de la 1-p-chlorobenzhydryl-4-/2-hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl/-pipérazine.



On chauffe pendant 7 heures à reflux, un mélange de 0,1 mole de 1-p-chlorobenzhydrylpipérazine et de 0,1 mole de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane dans 100 cm³ de toluène. Après réaction, on ajoute une solution aqueuse d'acide chlor-

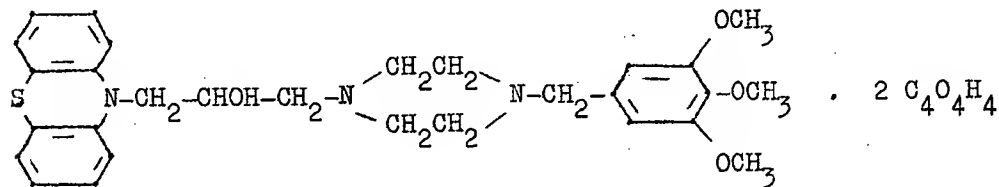
hydrique 2 N. Il se forme un solide qui est filtré puis redissous dans l'alcool. La solution alcoolique est alcalinisée par une solution de soude caustique. On chasse l'alcool sous vide et on extrait le résidu au benzène. La solution benzénique est séchée et concentrée. Le résidu est recristallisé dans l'éther anhydre. On obtient la 1-p-chlorobenzhydryl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine avec un rendement de 85%. Point de fusion: 135°C.

Exemple 16. Préparation du dichlorhydrate de 1-m-méthylbenzyl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine.



Ce produit est obtenu selon la méthode décrite dans l'exemple 3 en faisant réagir, en milieu toluénique, des quantités équimoléculaires de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane et de 1-m-méthyl-benzylpipérazine. Après la réaction on chasse le solvant sous vide et on dissout le résidu dans l'alcool. Cette solution est traitée par de l'acide chlorhydrique en solution alcoolique. On obtient le dichlorhydrate de 1-m-méthylbenzyl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine avec un rendement de 80%. Point de fusion: 175°C.

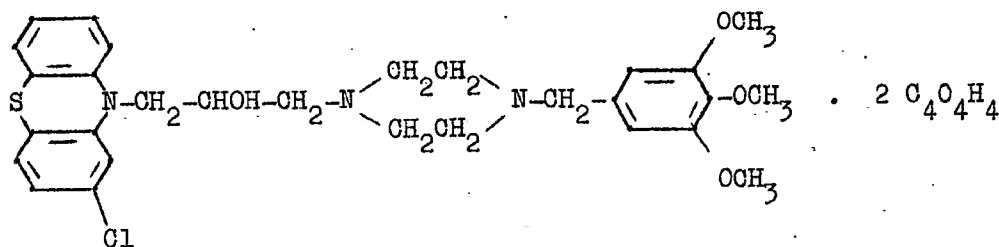
Exemple 17. Préparation du dimaléate de 1-(3,4,5-triméthoxybenzyl)-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine.



Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 3 en faisant réagir, en solution toluénique, des quantités équimoléculaires de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane et de 1-(3,4,5-triméthoxybenzyl)-pipérazine.

Après réaction, on évapore le solvant et on prépare le dimaléate de la base en milieu alcoolique, comme dans l'exemple 5, avec un rendement de 80%. Point de fusion: 158°C.

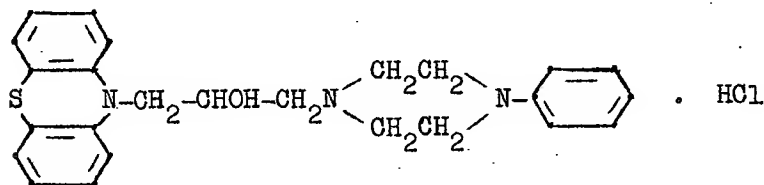
Exemple 18. Préparation du dimaléate de 1-(3,4,5-triméthoxybenzyl)-4-/2-hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl/-pipérazine.



Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 17, mais en utilisant du 1,2-époxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propane.

Le dimaléate est obtenu comme dans l'exemple 5, en milieu alcoolique, avec un rendement de 85%. Point de fusion: 168°C.

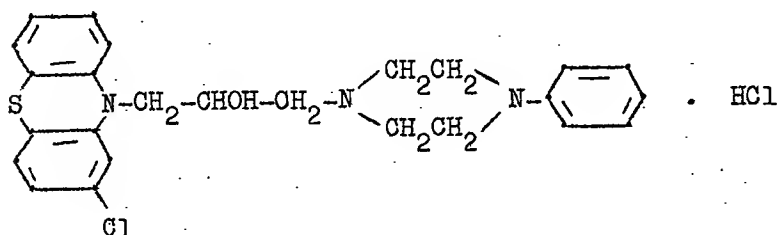
Exemple 19. Préparation du chlorhydrate de 1-phényl-4-/2-hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl/-pipérazine.



Ce produit est obtenu selon la méthode décrite dans l'exemple 3, en chauffant à reflux, en milieu toluénique, des quantités équimoléculaires de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane et de 1-phénylpipérazine.

Après réaction, on évapore le solvant et on reprend le résidu par de l'alcool. La solution alcoolique est ensuite traitée par un léger excès d'acide chlorhydrique en solution alcoolique. On obtient le chlorhydrate de 1-phényl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine avec un rendement de 60%. Point de fusion: 160°C.

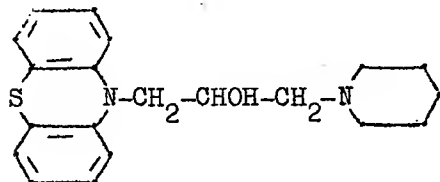
Exemple 20. Préparation du chlorhydrate de 1-phényl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine.



Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 3, en chauffant à reflux, en milieu toluénique, des quantités équimoléculaires de 1,2-époxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propane et de 1-phénylpipérazine.

Après réaction, on prépare le chlorhydrate comme dans l'exemple 3. Il se forme un chlorhydrate huileux qui cristallise après quelques heures. On le recristallise dans l'alcool bouillant et on l'obtient avec un rendement de 60%. Point de fusion: 199°C.

Exemple 21. Préparation de la N- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipéridine.



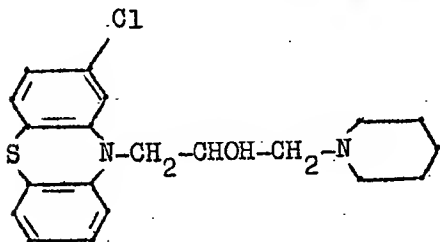
A une suspension de 0,25 mole d'amidure de sodium dans 100 cm³ d'ammoniac liquide, on ajoute 0,25 mole de phénothiazine et 400 cm³ de toluène sec. On chauffe lentement et vers 70°C on introduit 0,25 mole de 1,2-époxy-3-(N-pipéridinyl)-pro-

pane dissous dans 50 cm³ de toluène. On chauffe encore pendant 30 minutes à 80°C puis on refroidit et on ajoute 200 cm³ d'eau. On décante la phase aqueuse et filtre la phase organique. On sèche la solution toluénique par distillation du mélange azéotrope toluène-eau. On refroidit la solution après concentration. Le solide obtenu est filtré et lavé avec de l'éther. Les cristaux sont recristallisés dans l'éthanol.

On obtient 63 g de N- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipéridine avec un rendement de 72,5%. Point de fusion: 145°C.

Ce produit peut également être obtenu selon la méthode de l'exemple 3, en chauffant à reflux pendant 7 heures des quantités équimoléculaires de pipéridine et de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane, en solution toluénique. On obtient le produit avec un rendement de 67%.

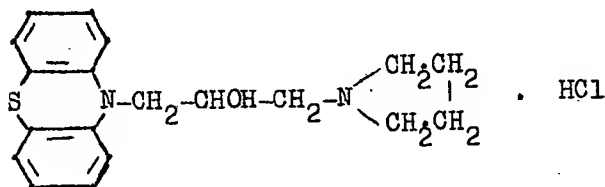
Exemple 22. Préparation de la N- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipéridine.



Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 21, à partir de la 2-chlorophénothiazine et du 1,2-époxy-3-(N-pipéridinyl)-propane. Point de fusion: 161°C.

Ce produit peut également se préparer selon la méthode de l'exemple 3, à partir de pipéridine et du 1,2-époxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propane.

Exemple 23. Préparation du chlorhydrate de - $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl-7-pyrrolidine.

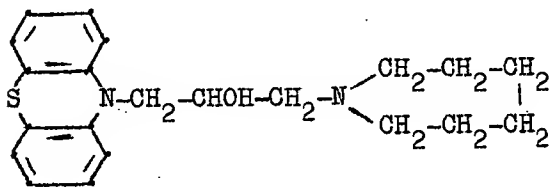


On prépare ce produit selon la méthode de l'exemple 21, à partir de 1,2-époxy-3-(N-pyrrolidiny)-propane et de 2-chlorophénothiazine. Toutefois, la base n'a pas pu être obtenue à l'état cristallisé. On prépare le chlorhydrate correspondant en milieu étheré. Ce chlorhydrate, recristallisé dans l'éthanol, a un point de fusion de 165°C.

Le 1,2-époxy-3-(N-pyrrolidiny)-propane, utilisé dans la préparation, a été obtenu en faisant réagir l'épichlorhydrine sur la pyrrolidine en milieu étheré. Point d'ébullition: 64-65°C/11 mm Hg.

La N-2-hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiaziny)-propyl-pyrrolidine peut également être obtenue selon la méthode décrite dans l'exemple 3 en faisant réagir, en solution toluénique, des quantités équimoléculaires de 1,2-époxy-3-(2-chloro-10-phénothiaziny)-propane et de pyrrolidine.

Exemple 24. Préparation de la N-2-hydroxy-3-(10-phénothiaziny)-propyl-hexaméthylèneimine.



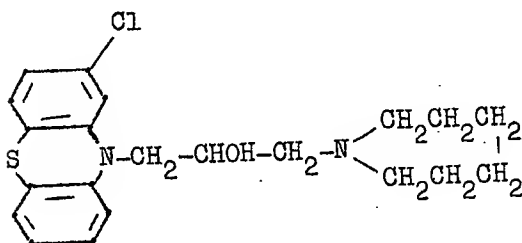
Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 3, à partir de quantités équimoléculaires de 1,2-époxy-3-(10-phénothiaziny)-propane et d'hexaméthylèneimine, en milieu toluénique.

Après réaction, on évapore le toluène sous vide et on recristallise le résidu dans l'alcool. La N-2-hydroxy-3-(10-phénothiaziny)-propyl-hexaméthylèneimine est obtenue avec un rendement de 80%. Point de fusion: 127°C.

Ce produit peut également être préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 21, à partir de quantités équimoléculaires du dérivé sodé de la phénothiazine et du 1,2-époxy-3-(N-hexaméthylèneimino)-propane.

Le 1,2-époxy-3-(N-hexaméthylèneimino)-propane, utilisé dans cette réaction, est obtenu par action d'une solution étherée d'hexaméthylèneimine sur une quantité équimoléculaire d'épichlorhydrine. Le milieu réactionnel est ensuite traité par une solution concentrée de soude caustique. Point d'ébullition: 48-50°C/0,05 mm Hg.

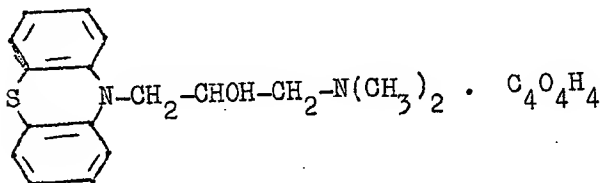
Exemple 25. Préparation de la N-2-hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl-hexaméthylèneimine.



Ce produit est préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 21, à partir du dérivé sodé de la 2-chlorophénothiazine et du 1,2-époxy-3-(N-hexaméthylèneimino)-propane. Point de fusion: 147°C.

Ce produit peut également se préparer selon la méthode de l'exemple 3, à partir d'hexaméthylèneimine et du 1,2-époxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propane.

Exemple 26. Préparation du maléate de 1-(10-phénothiazinyl)-2-hydroxy-3-diméthylamino-propane.



Dans un autoclave on chauffe pendant 8 heures à 100°C, 0,07 mole de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane et 0,1 mole de diméthylamine en solution dans 500 cm³ de toluène.

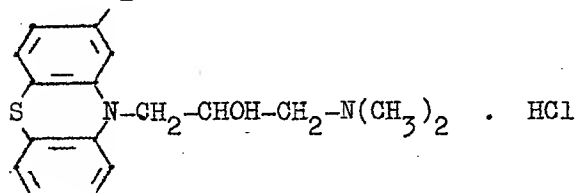
On évapore le solvant, on reprend le résidu par l'éther anhydre et filtre sur noir animal. A la solution étherée, on ajoute un léger excès d'acide chlorhydrique en solution étherée.

Il se forme un produit pâteux. On décante le solvant et dissout le résidu dans 30 cm³ d'eau. On extrait cette solution par 30 cm³ de benzène. La solution aqueuse est ensuite nettement alcalinisée par addition d'une solution de soude caustique puis extraite au benzène. La solution benzénique est évaporée sous vide et le résidu est dissous dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Cette solution est versée dans une solution de 8,5 g d'acide maléique dans 180 cm³ d'acétate d'éthyle. Par refroidissement, il cristallise 17,3 g de maléate de 1-(10-phénothiazinyl)-2-hydroxy-3-diméthylamino-propane. Point de fusion: 166°C.

Cette substance se prépare également, selon la méthode décrite dans l'exemple 21, à partir de quantités équimoléculaires de 1,2-époxy-3-diméthylamino-propane et du dérivé sodé de la phénothiazine.

Exemple 27. Préparation du chlorhydrate de 1-diméthylamino-2-hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propane.

Cl Ce produit, de formule



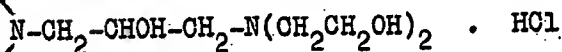
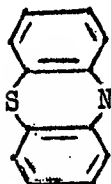
est préparé dans l'exemple 5 du brevet 561.875.

On le prépare également à partir du dérivé sodé de la 2-chloro-phénothiazine et du 1,2-époxy-3-diméthylamino-propane, selon la méthode décrite dans l'exemple 21.

Après réaction et traitement à l'eau, on évapore le solvant. Le résidu, recristallisé dans l'acétone, a un point de fusion de 94°C.

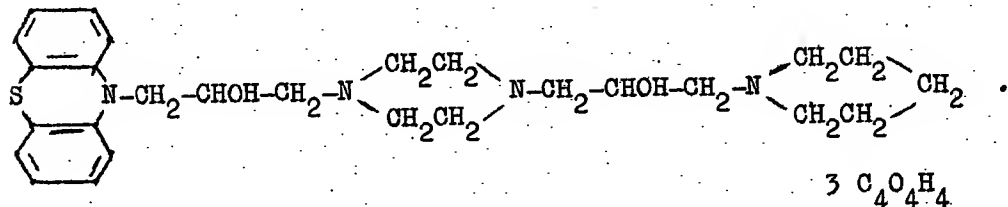
On prépare le chlorhydrate correspondant en milieu alcool-éther. Point de fusion: 169°C.

Exemple 28. Préparation du chlorhydrate de 1-(bis-2-hydroxyéthyl-amino)-2-hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane.



Ce produit est obtenu selon la méthode décrite dans l'exemple 3, par chauffage à reflux en solution toluénique pendant 8 heures de quantités équimoléculaires de diéthanamine et de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane. Le chlorhydrate correspondant est préparé en milieu alcoolique. Point de fusion du chlorhydrate: 166°C.

Exemple 29. Préparation du trimaléate de 1- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(N-pipéridinyl)-propyl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine.



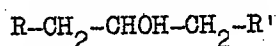
On chauffe, pendant 8 heures à reflux, un mélange de 0,075 mole de 1- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(N-pipéridinyl)-propyl-7-pipérazine et de 0,075 mole de 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane dans 100 cm³ de toluène sec. Après réaction, on lave trois fois le milieu réactionnel dans 100 cm³ d'eau. La solution toluénique est séchée puis évaporée sous vide.

Le résidu est dissous dans 200 cm³ d'alcool absolu et on y ajoute 25 g d'acide maléique dissous dans 200 cm³ d'alcool. On obtient finalement le trimaléate de 1- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(N-pipéridinyl)-propyl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine avec un rendement de 90%. Point de fusion: 150°C.

La 1-[2-hydroxy-3-(N-pipéridinyl)-propyl]-pipérazine, utilisée dans la préparation, a été obtenue en faisant réagir, en solution toluénique, le 1,2-époxy-3-(N-pipéridinyl)-propane sur la pipérazine. Après 8 heures de chauffage à reflux, le milieu réactionnel est refroidi et filtré pour éliminer l'excès de pipérazine. Le filtrat est lavé par une solution aqueuse de chlorure de sodium, puis séché et évaporé. Point d'ébullition de la base: 127-129°C/0,07 mm Hg.

R é s u m é

1^o Dérivés nouveaux du 2-propanol de structure générale

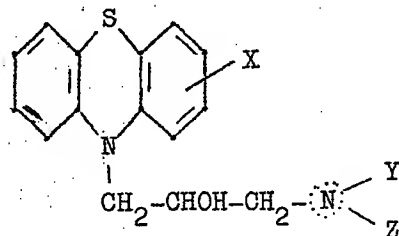


dans laquelle

R représente un radical 10-phénothiazinique substitué ou non, et

R' représente un reste d'amine aliphatique ou hétérocyclique

2^o Dérivés nouveaux du 2-propanol selon la revendication 1 et répondant à la formule générale



dans laquelle

X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou encore un radical méthoxyle, de préférence en position 2,

Y représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, substitué ou non,

Z représente un radical alcoyle inférieur, substitué ou non,

(N) un atome d'azote pouvant faire partie d'un noyau hétérocyclique azoté substitué ou non et choisi parmi les noyaux pyrrolidyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, hexaméthylèneimine, etc..

- 3° Sels d'acides minéraux ou organiques et dérivés d'ammonium quaternaire obtenus à partir des composés définis selon 1° et 2°.
- 4° Procédé de préparation des dérivés du 2-propanol selon 1° et 2°, caractérisé en ce que l'on fait réagir un 1,3-dihalogénopropanol-2 avec un dérivé métallique d'une phénothiazine substituée ou non, et en ce que l'on fait réagir le 1,2-époxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane ainsi obtenu avec une amine aliphatique ou hétérocyclique.
- 5° Procédé de préparation des dérivés du 2-propanol selon 1° et 2°, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé métallique d'une phénothiazine substituée ou non avec un oxyde de propylène substitué en position 3 par une amine aliphatique ou hétérocyclique autre que la phénothiazine.
- 6° En tant que dérivés nouveaux:
 - 1-méthyl-4- $\overline{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl- $\overline{7}$ -pipérazine,
 - 1-méthyl-4- $\overline{2}$ -hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl- $\overline{7}$ -pipérazine,
 - 1- $\overline{2}$ -(2-hydroxyéthoxy)-éthyl- $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl- $\overline{7}$ -pipérazine,
 - 1-(2-diéthylaminoéthyl)-4- $\overline{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl- $\overline{7}$ -pipérazine,
 - 1-(2-phényléthyl)-4- $\overline{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl- $\overline{7}$ -pipérazine,
 - 1-propyl-4- $\overline{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl- $\overline{7}$ -pipérazine,
 - 1-propyl-4- $\overline{2}$ -hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl- $\overline{7}$ -pipérazine,
 - 1-(2,3-dihydroxypropyl)-4- $\overline{2}$ -hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl- $\overline{7}$ -pipérazine,
 - 1- $\overline{2}$ -hydroxy-3-(N-pipéridinyl)-propyl- $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl- $\overline{7}$ -pipérazine,
 - 1-isopropyl-4- $\overline{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl- $\overline{7}$ -pipérazine,
 - 1-isopropyl-4- $\overline{2}$ -hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl- $\overline{7}$ -pipérazine,
 - 1-(1,3-bis-diéthylamino-isopropyl)-4- $\overline{3}$ -(10-phénothiazinyl)-2-hydroxy-propyl- $\overline{7}$ -pipérazine,

1-allyl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine,
 1-phényl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine,
 1-phényl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine,
 1-m-méthylbenzyl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine,
 1-(3,4,5-triméthoxybenzyl)-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine,
 1-(3,4,5-triméthoxybenzyl)-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine,
 1-p-chlorobenzhydryl-4- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipérazine,
 N- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl-7-pyrrolidine,
 N- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipéridine,
 N- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl-7-pipéridine,
 N- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propyl-7-hexaméthylèneimine,
 N- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(2-chloro-10-phénothiazinyl)-propyl-7-hexaméthylèneimine,
 1-(bis-2-hydroxyéthylamino)-2-hydroxy-3-(10-phénothiazinyl)-propane,
 1-(10-phénothiazinyl)-2-hydroxy-3-diméthylamino-propane.

7¹ En tant que produits nouveaux:

1-allylpipérazine,
 1-phényléthylpipérazine,
 1- $\sqrt{2}$ -hydroxy-3-(N-pipéridinyl)-propyl-7-pipérazine,
 1-(1,3-bis-diéthylamino-isopropyl)-pipérazine,
 1,2-époxy-3-(N-pyrrolidinyl)-propane,
 1,2-époxy-3-(1-allylpipérazinyl)-propane,
 1,2-époxy-3-(1-isopropylpipérazinyl)-propane,
 1,2-époxy-3-(N-hexaméthylèneimino)-propane.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.